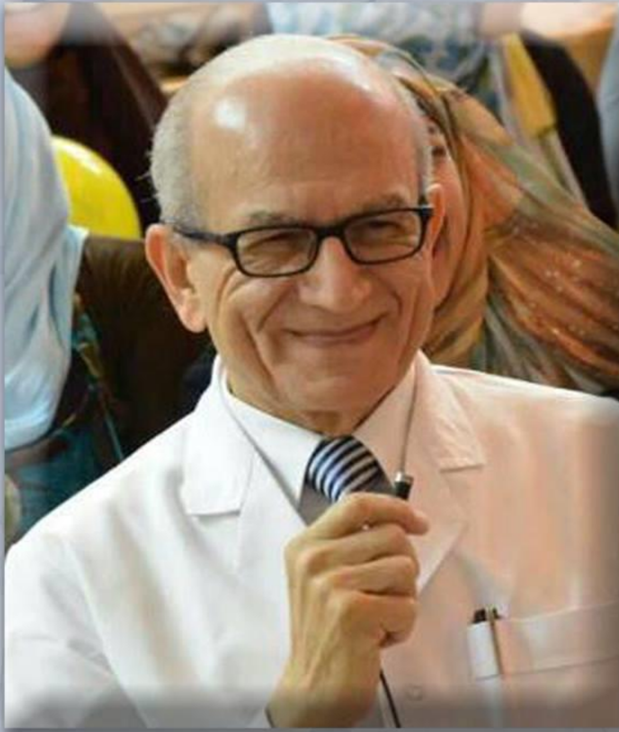
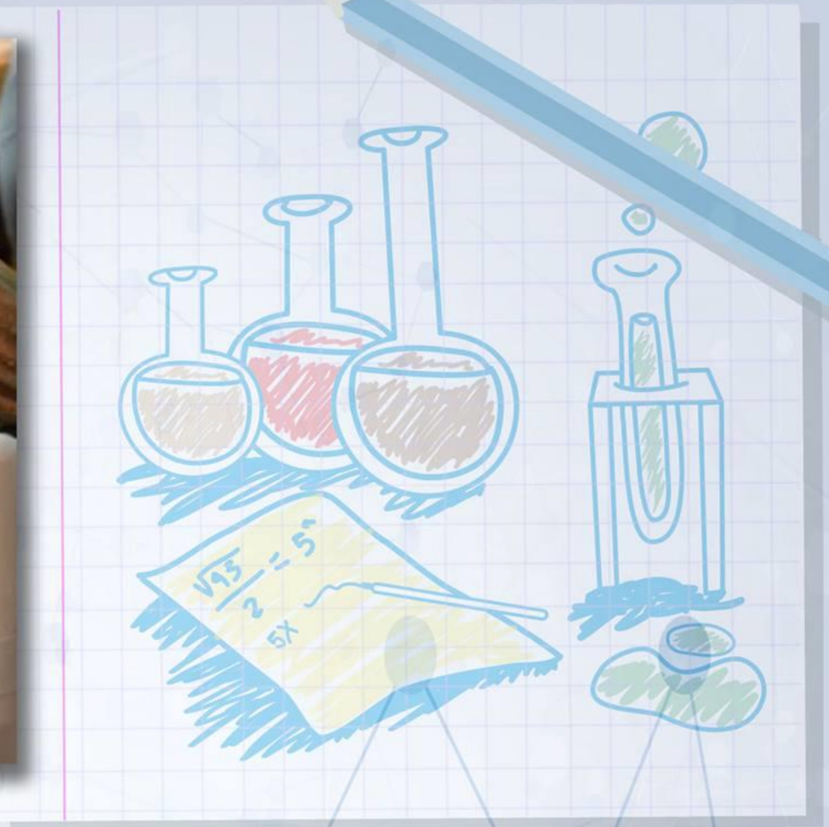




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Carbohydrate Metabolism

Glycogenesis-Glycogenolysis

Medical Sha5bta
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

نكمل على اللى اخدناه المرة السابقة فى *fructose metabolism*

قلنا إن نقص (Aldolase B) يؤدى إلى : Fructosemia & Fructosouria
و بالإضافة لذلك Hypoglycemia و سببها ؛ إن الـ fructose هيتحول إلى F 1-P و ده خلاص ليس له استعمال؛لأن مافيش Aldolase B و بالتالى هيحصل Trapping of phosphate ، و بالتالى الـ P المطلوبة فى Glycogenolysis مش موجوده فلا يحدث ،و أيضاً نقص فى الـ ATP اللازم لحدوث Gluconeogenesis
فالمصدرين الوحيدين اللى كانو بيدونى glucose أثناء الـ Fasting أصبحوا غير موجودين ← *hypoglycemia*

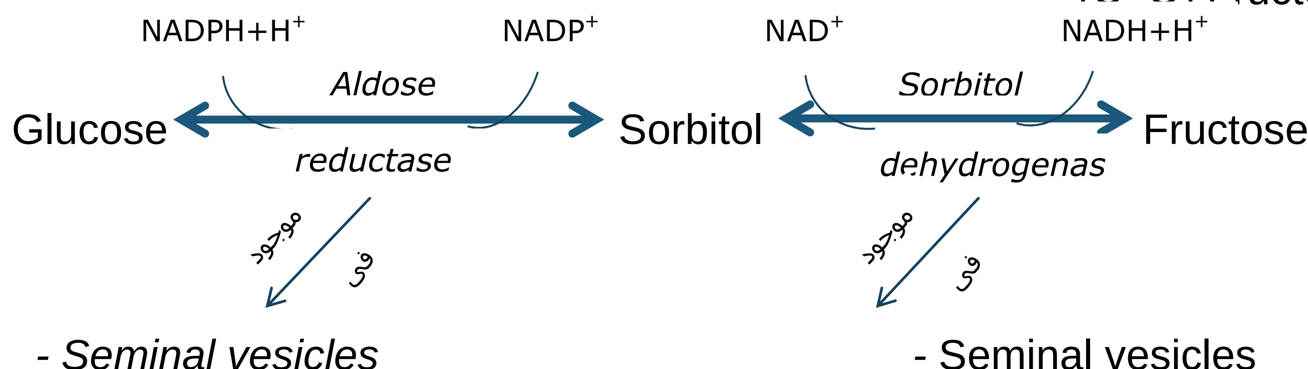
و أيضاً تكسير ATP يزود الـ AMP وينزل فى الـ urine بعد تحويل AMP فى الـ Liver إلى uric acid ويزيد فى الدم و ده بعد كده بيعمل Gout ، و العلاج أكل خالى من الـ Fructose

-: Conversion of Glucose To fructose

يلزم تحويله إلى fructose لية ؟ الأستعمال الوحيد له to be secreted into semen

هل ممكن أحصل على fructose من الـ Glycolysis ؟! لأ
صحيح الـ Glycolysis بيطلع F 6-P و بعدين يتحول إلى F 1,6 bisphosphate ؛ لكن ما نقدرش نشيل منه الـ P ، فنحصل عليه بطريق تانى خالص و ده الطريق الوحيد الذى لا يحدث فيه تحويل الـ Glucose إلى (Glucose 6-P) بالـ Glucokinase مثل باقى الـ Pathway
طب إزاى ؟!

هنعمل
Reduction of CHO of Glucose → alcohol group (Sorbitol)
عن طريق إنزيم اسمه *Aldose reductase*
و بعد ذلك نشيل H عن طريق إنزيم اسمه: Sorbitol dehydrogenase طب لية ؟! فى الأول حطينا H و رجعنا شلناه تانى ؟! طب لية مش استخدمنا نفس الإنزيم ؟؟
لأنه لو استخدمنا Aldose reductase تانى هيرجع لـ Glucose ؛ فبستخدم الـ Sorbitol reductase ؛ كى يتحول إلى Fructose
لأن الإنزيم الأول بيضيف H على C_1 فيتحول لـ Alcohol ، أما التانى بيشيل H من C_2 فيتحول إلى Fructose (C=O)



- Also present in :
- Eye lens
- Retina
- Renal glomeruli
- Nervous tissue
- Placenta

++Glucose as in Diabetes Mellitus (Sever)

↑ Sorbitol
ويتراكم داخل هذه الخلايا و لا يستطيع الخروج منها
(Osmotic damage)
يدخل ماء كتير فيها

→
- Also present in : liver.
- Cataract
- Retinopathy
- Nephropathy
- Neuropathy
- Placental damage

Sorbitol : لو أخدته فى الأكل بيكون Poorly absorbed ، و بيستخدم كـ Artificial sweetener بدل السكريات ، و الإكثار منه مضر ⟵ Diarrhea
فى بعض الأحيان Sorbitol is given intravenously
Osmotic diuresis

Glycogen Metabolism

يشمل : - بناء الـ Glycogen : (Glycogenesis)
- تكسير الـ Glycogen: (Glycogenolysis)
(و ده طبعاً مختلف عن الـ Glycolysis تكسير الـ Glucose)

❷ Glycogenesis :

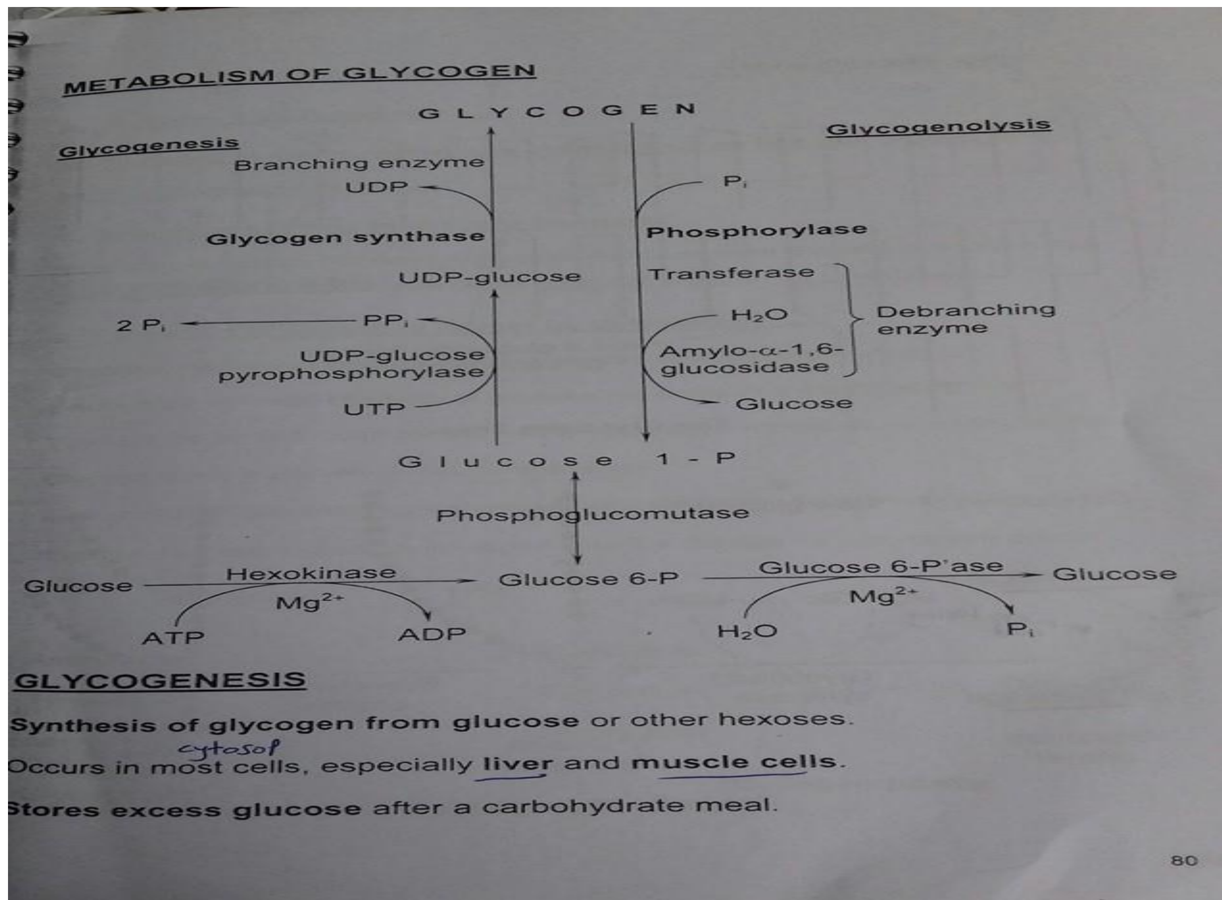
كالمعتاد فى الأول هحول الـ Glucose ⟶ Glucose 6-P
Glucose 6-P ⟶ Glucose 1-P
Glucose 1-P ⟶ UDP-Glucose



و طبعاً بحوله إزاى إلى UDP-Glucose ؟!
بالـ Uronic acid pathway باستخدام إنزيم
UDP-Glucose Pyrophosphorylase
بيفك الـ UTP إلى UDP-Glucose و يطلع Pyrophosphate (2Pi)
و بعد كده بعمل منه Glycogen باستخدام 2 enzymes :
الإنزيم الرئيسى Glycogen synthase
و الإنزيم المساعد Branching enzyme

❷ Glycogenolysis :

بحول الـ Glycogen إلى Glucose 1-P مباشرة بدون المرور على UDP-Glucose زى ما حصل أثناء بناء الـ Glycogen ، و هذا التحويل يلزمه 2 enzymes :
الإنزيم الرئيسى Phosphorylase



Debranching enzyme و الإنزيم المساعد

و الـ Debranching enzyme ده بيشمل 2 enzymes شابكين مع بعض in one unit و هما :

Amylo-α-1,6 glucosidase & Transferase

و بالتالى يتكون Glucose 1,6-P و بسهولة يتحول إلى Glucose 6-P ثم إلى Glucose

و الجزء الأخير ده عكس الـ Glycogenesis بالظبط ، و كده احنا اخدنا نظرة عامة عنهم

- Diagram page 80 -

ندخل فى التفاصيل

أولاً إية تعريف الـ **Glycogenesis** ؟

synthesis of Glycogen from Glucose or other hexoses (Fructose or Galactose)

أما لو كنت هصنعه من الـ protein ما بيقاش اسمه Glycogenesis يبقى اسمه Gluconeogenesis ، و الـ Gluconeogenesis بيحصل فى الـ cytosol فى معظم الخلايا ما عدا الـ RBC's طبعاً ، و أكتر خلايا بيحصل فيها هى الـ Liver & muscles

To store glycogen in them after a meal

تركيب الـ Glycogen زى ما قولنا قبل كده :

Branching polysaccharide , each branch 13-14 glucose unit ,

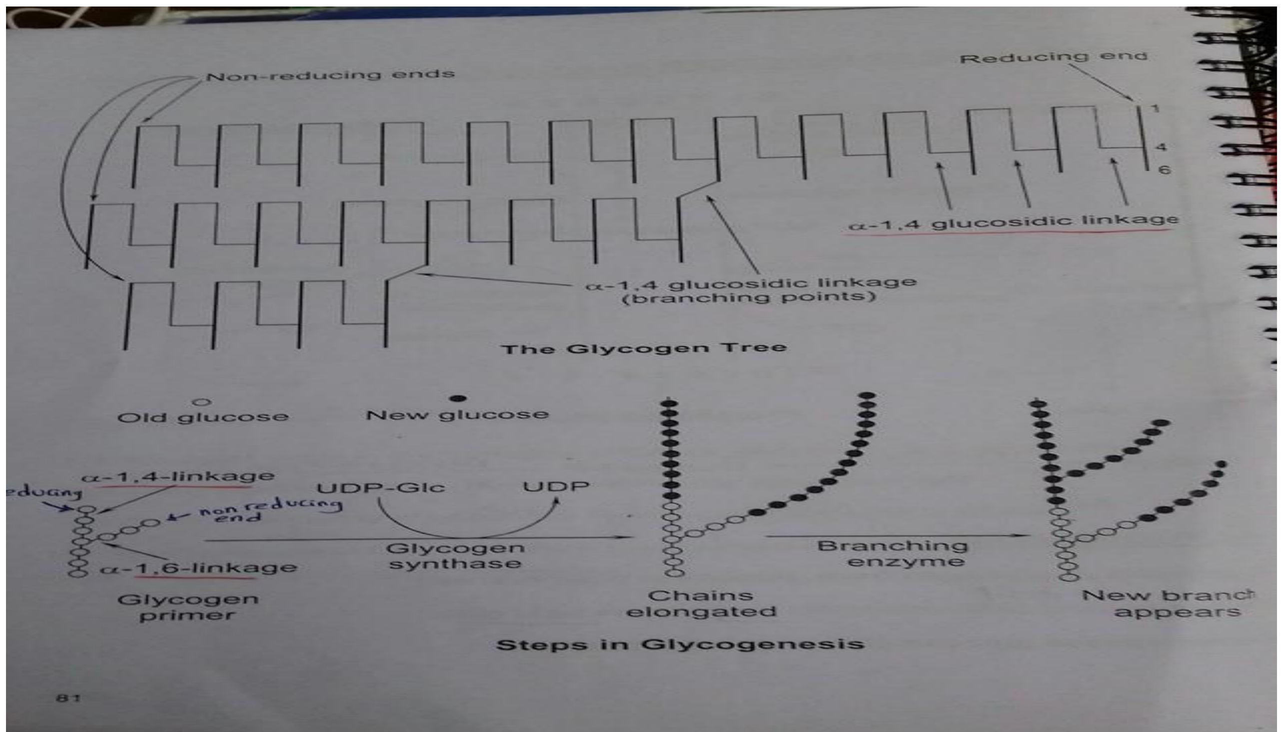
each branch عبارة عن glucose units بتكون connected بـ α 1,4 Glucosidic bond

at branching point by α 1,6 Glucosidic bond

و نلاحظ إنه فى الـ one reducing end إنما فى severl non reducing ends

و الـ reducing end دى الوحيدة اللى فيها free aldehyde group فى Glucose unit

- Diagram page 81-



طب إزاى ابنى Glycogen ؟

Steps :

❶ قلنا الـ **Glycogen synthase** بيستعمل UDP-Glucose كـ Glucose donor ،
ما ننساش ان UDP كان ماسك فى Glucose فى C_1 ؛ لذلك لما اشيل منه الـ UDP و أمسكه فى
(non reducing end of glycogen primer) فى كربونة ١

طيب لو معنديش Glycogen صغير ابنى عليه لأنه خلص ، يبقا بمشى فى طريقة تانية هنقولها
* و لكن لازم دايماً اضيف الـ Glucose على Glycogen primer و على (non reducing end) بتاعته

∴ شغل الـ Glycogen synthase إنه يطول الـ Old branches بتاع الـ Glycogen primer لحد ما يبقى فيه من (11: 18) glucose unit فى كل chain ، و بعد كده يقف الإنزيم و يكمل الـ
Branching enzyme

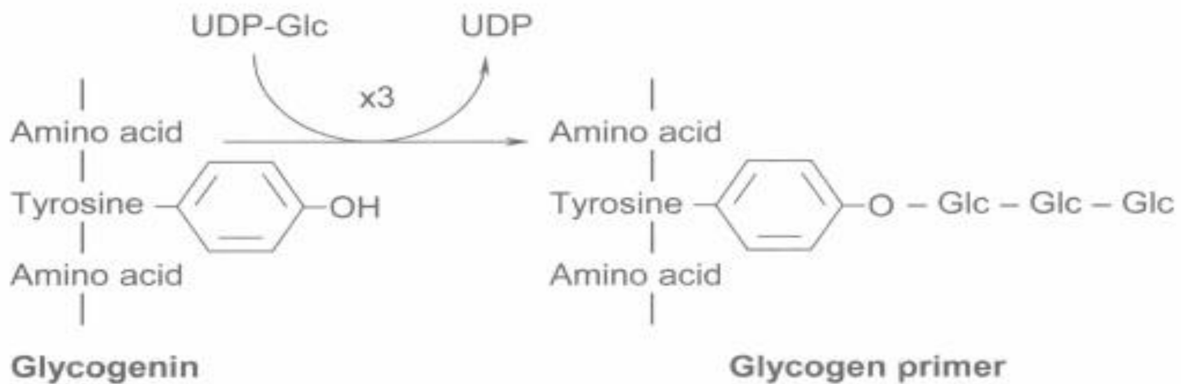
❷ الـ **Branching enzyme** يشيل من (6:8) glucose unit من الـ branch و ينقلهم إلى adjacent branch و يمسكو عادى بـ α 1,6 Glucosidic bond ، يبقى بيعمل new branch

Look 2nd Diagram page 81

نفرض أن أنا صُمت لمدة طويلة و الـ Glycogen القديم خلص ، لازم نبنى Glycogen primer بإنزيم مختلف و هو Glycogenin و ده إنزيم و بروتين فى نفس الوقت ، يتكون من 332 aa من ضمنهم الـ Tyrosine ، و الإنزيم ده بياخد UDP-Glucose و بيأخد منه Glucose و يشبكه فى الـ Tyrosin بتاعه و يعمل لنفسه :

Self Glucosylation ثم يضيف more glucose units فى الـ glucose دى بـ α 1,4 Glucosidic bond و بكدا كونت Glycogen primer و أكمل عليه بالـ Glycogen synthase و هكذا ..

- Diagram page 82 -



Regulation of Glycogenesis:

A. Regulation of the key enzyme (Glycogen synthase):-

by allosteric modification & Covalent modification

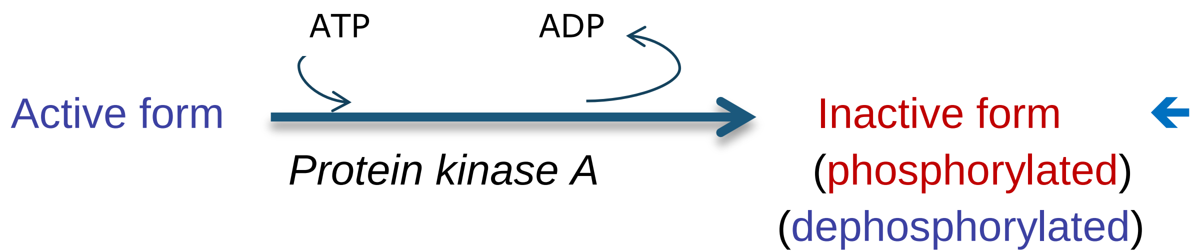
الـ Glycogen synthase كالمعتاد له

- a form active form
- b form inactive form

و الـ a form هو اللى dephosphorylated زى اللى قلناه قبل كده فى الـ Glycolysis و هو الـ Pyruvate kinase و الـ Phospho fructo kinase & pyruvate dehydrogenase complex.

يبقى كلهم لغاية دلوقتى الـ active form بتاعهم هو الـ dephosphorylated و هنقول أمثلة

أخرى عكس ذلك بعد كده

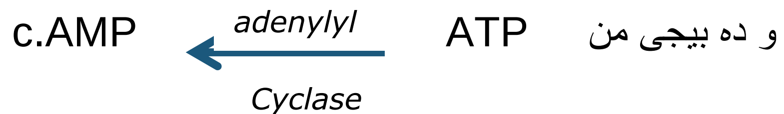


(phosphorylated)

(dephosphorylated)

ودة مثال على covalent modification ؛ لأنى بشبك P بـ covalent bond

و زى ما قلنا قبل كده الـ protein kinase بينظم عمل الـ c.AMP

و ده بيجى من ATP


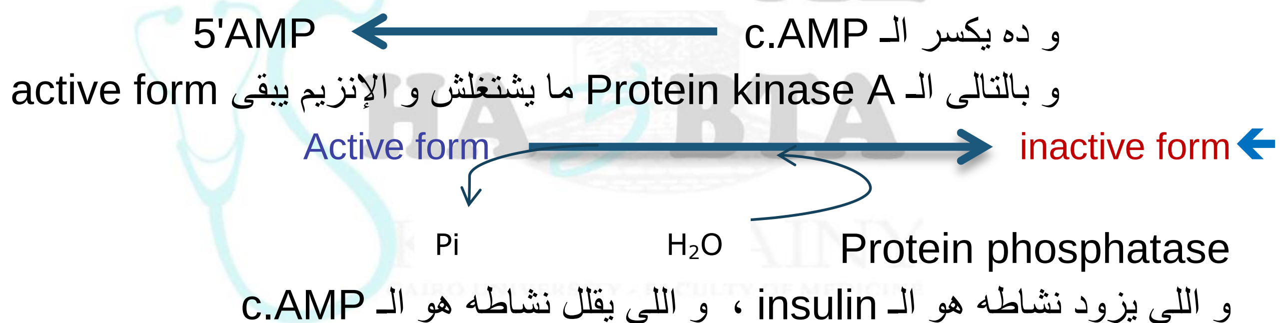
c.AMP

- و اللى بينشط الـ adenylyl cyclase ده الـ
(in muscle , liver) epinephrine & Glucagon
و الـ Glucagon بيشتغل فى الـ Liver فقط ؛ لأنه له receptors هناك .
لكن الـ epinephrine بيشتغل فى الـ Liver, muscles ؛ لأن له receptors فى الأتنين
- الـ insulin بيعمل العكس بيشغل الـ phosphodiesterase

phosphodiesterase

و ده يكسر الـ c.AMP → 5'AMP

و بالتالى الـ Protein kinase A ما يشتغلش و الإنزيم يبقى active form



و اللى يزود نشاطه هو الـ insulin ، و اللى يقلل نشاطه هو الـ c.AMP

Allosteric modification:

1) Glycogen inhibits the active form of Glycogen synthase

لأنه لما يبقا عندى Glycogen كتير مش محتاج أكون تانى

2) Glucose 6-P activates the inactive form of Glycogen synthase

ويخليه active بالرغم من إنه Phosphorylated

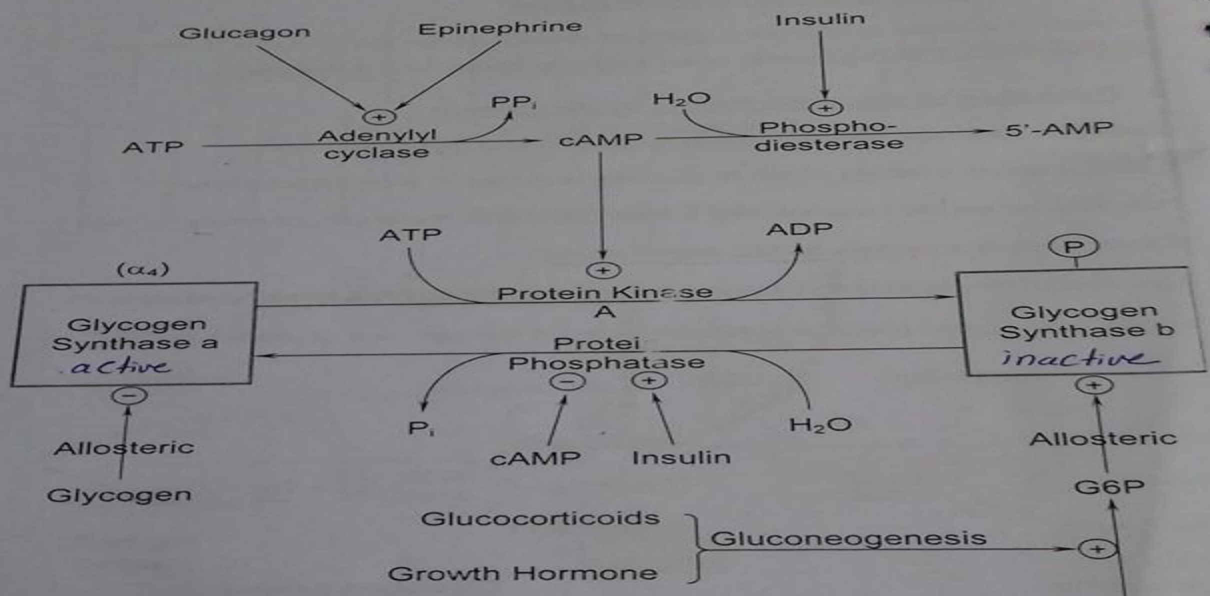
لأنه لو عندى Glucose 6-P كتير يبقى لازم أخزنه فى صورة glycogen

والـ Glucose 6-P ده ممكن يجى من الـproteins بـ gluconeogenesis

بمساعدة الـ Growth hormone & glucocorticoids

Glu 6-P
- *substrate of glycogenesis*
- *activator of the inactive glycogen synthase*

- Diagram page 83 -

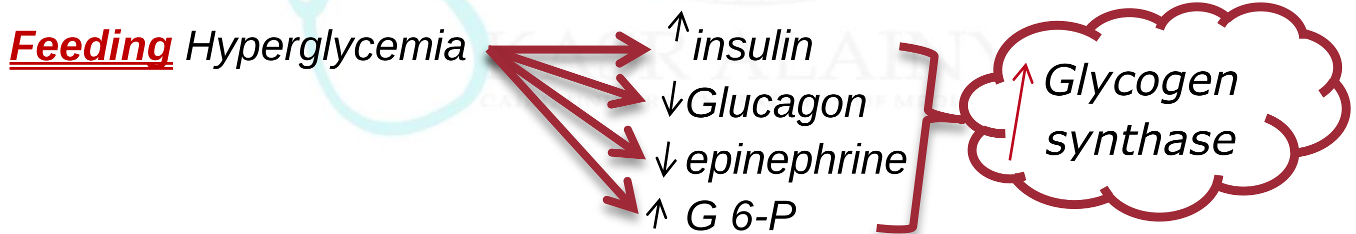

II. Regulation of Glycogenesis

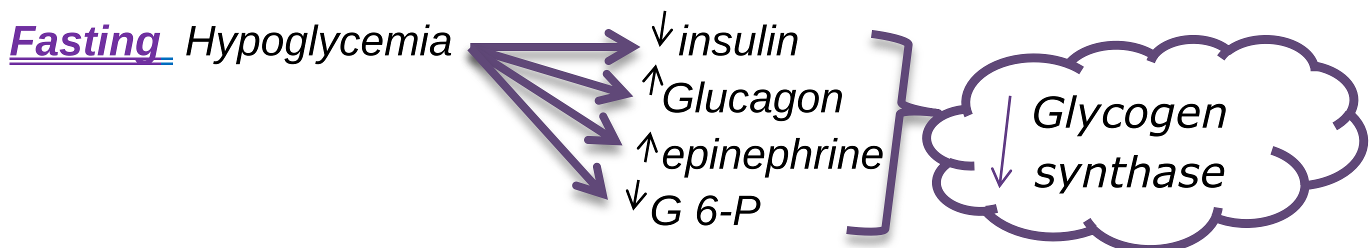
A. Regulation of Glycogen Synthase Activity

Glycogen synthase is the key enzyme of glycogenesis.

It is regulated by covalent modification as well as by allosteric modifiers.

B. Feeding state regulation





C. Muscle contraction inhibits Glycogenesis in muscle

أنا عايز هنا أكسر الـ glycogen عشان أطلع Energy لازم أزود الـ Glycogenolysis و أقلل البناءGlycogenesis

Exercise → G 6-P
Epinephrine
Phosphorylase kinase
(acts like protein kinase)

Glycogenesis

Glycogen synthase

Rest → ↑G 6-P → ↑Glycogen synthase

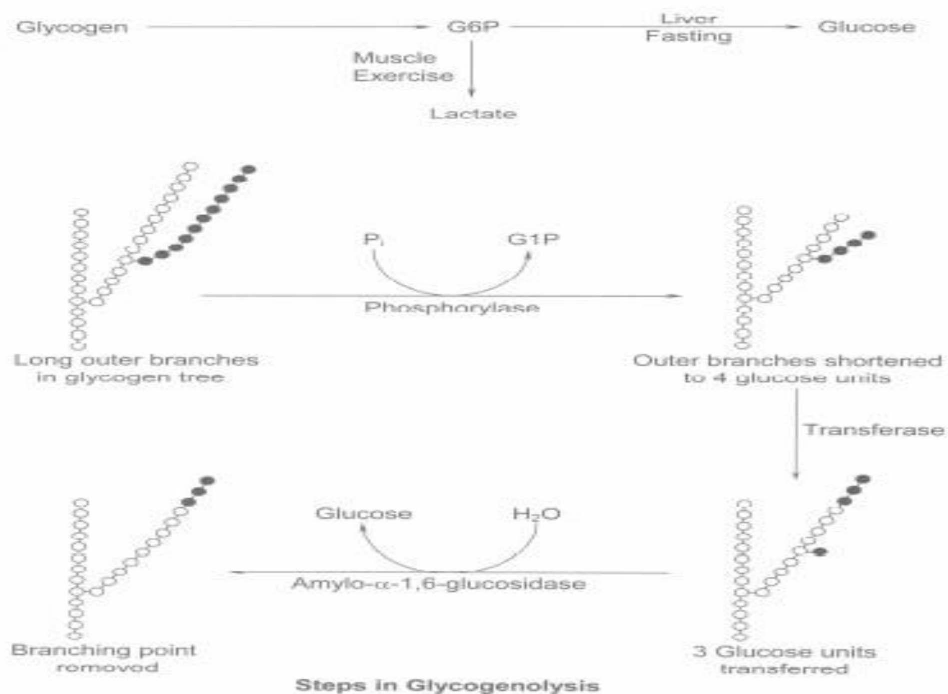
Glycogenolysis

قلنا إن glycogen يتحول إلى glucose 1-P ثم إلى glucose 6-P مباشرة ثم إلى glucose باستخدام 2 enzymes

و الـ G 6-P ده مصدره لو كنا فى الـ liver بيحصله dephosphorylation باستخدام Glucose 6-phosphatase و يتحول إلى glucose ؛ لأن الهدف منه أصلاً توفير glucose بالنسبة للـ liver و توفير energy بالنسبة للـ muscle

و الإنزيم اللى بيحوله لـ glucose ده غير موجود فى الـ muscle فيحصل إية ؟ يكمل الـ glucose 6-P فى الـ glycolysis و يتحول إلى lactate فى الأخر، و يوفر الـ energy اللى انا محتاجها

- Diagram page 85 -



باستخدام الـ **phosphorylase** :-
باجى عند الـ non reducing end و أشيل منها glucose unit على هيئة Glucose 1-P، و أفضل أقصر الـ branches و يتبقى 4 glucose units تقريباً فى كل branch

و الـglucose اللى شايله ده بيكون glucose 1-P or glucose 6-P ؟
بيكون glucose 1-P؛ لأنه ماسك فى الـ branch فى C_1 بـ α-1,4 glucosidic bond ؛ فبشبك الـ P فى C_1
* و ده سؤال بيجى فى الأمتحان

و لما اوصل لـ 4 glucose units فى كل branch الـ phosphorylase ما يقدرش يشتغل بعد كده ،
و هنا بيجى دور الـ

Debranching enzyme طب إزاى ؟!

❶ الـ *Transferase* بينقل 3 units من branch إلى branch أخر مجاور ليه، و يتبقى 1unit عند الـ branching point ؛ فأصبح الـ 7units فى branch و 1unit فى branch

❷ و يجى الـ *amylo-α-1,4-glucosidase* يفك أخر unit دى عند الـ branching point ، و بكده يكون اتلغى الـ branch و يجى الـ phosphorylase يكرر الشغل مرة تانية

∴ Debranching enzyme is composed of 2 parts :
- Transferase - Glucosidase ⇨ Both in one unit

و كده أنا طلعت Glu 1-P و طلعت Glucose free 1 باستخدام الـ Glucosidase ؛ لأنه استخدم الـ H_2O و فك free(1unit)
أما الـ Phosphorylase بيكسر بإضافة الـ P

∴ *Glucosidase is Hydrolase* *(لأنه بيكسر باستخدام H_2O)*
Phosphorylase is <u>not</u> Hydrolase *(بيكسر بإضافة P)*

سؤال:
هل أنت مصلحتك انك تطلع glucose باستخدام H_2O ولا باستخدام الـ ATP فى صورة Glu 1-P ؟!
أكيد الأفضل باستخدام P كى أوفر ATP علشان لا اضطر لاستخدام ATP فى Phosphorylation للـ glucose بعد كده

طيب الـ glucose اللى هيفك بـ H_2O باستخدام الـ Glucosidase ده بيمثل كام فى المية ؟؟!

تقريباً $^1/_{13}$ لأن كل branch فيه حوالى 13 units و بالتالى النسبة قليلة جداً فالخسارة قليلة

ملخص الخطوات

1. *Shortening of glycogen chains by phosphorylase*
2. *Removal of branching points by debranching enzyme which is of 2 parts :*

❶ Glycosyl 4:4 transferase

طب لية بسميه كده ؟ 3 gluc units فى الـ C_4 ويمسكهم برده فى الـ C_4بتاع الـ branch لأنه بيشيل

التانى و يتبقى فقط 1unit عند الـ branching point

❷ Amylo-α-1,4-glucosidase

يكسر الـ 1unit المتبقية باستخدام الـ H_2O ويطلع 1free Glucose زى ما قلنا

3. *Formation of Glucose 6-P by phosphoglucomutase*
4. *Liberation of free Glucose in liver , but not in muscle lactate or pyruvate*
5. *Lysosomal degradation of Glycogen Little glycogen by Lysosomal α-glucosidase enzyme*